

2022 年 5 月 16 日

Press Release

京都大学アイセムス（高等研究院 物質-細胞統合システム拠点）

マイクロ流体デバイスの製造に革新をもたらす新手法

- ・世界最高の微細化・薄型化を実現する新手法を開発
- ・生体分子のセンサーや分析機器の小型化に貢献
- ・ウェアラブル健康診断装置へ応用可能

マイクロ流体は、極めて微量の液体を操作することができる薄くて柔軟なデバイスを実現します。現在、研究施設全体で行う必要がある多くの検査を小型化できるテクノロジーとして、オーダーメイド医療などの分野で大きな可能性を持っています。京都大学アイセムス（高等研究院 物質-細胞統合システム拠点）の研究グループは、マイクロ流体デバイスの製造に前例のない新たな方向から取り組み、世界最小のマイクロ流路を作成する革新的なプロセスの開発に成功しました。Easan Sivaniah（イーサン・シバニア）教授率いるアイセムスの研究チーム、Pureosity の Detao Qin 特定研究員が開発したこの新しいプロセスは、2022 年 5 月 19 日（英国時間）に、Nature Communications に発表されます。

これまで、マイクロ流路を使ったデバイスを作るには、いくつもの部品から組み立てる必要があり、流路に欠陥が発生する可能性がありました。Pureosity チームが開発したプロセスは組み立てを必要としません。その代わりに、光増感された一般的なポリマーと LED 光源を用いて、水を運び、小さな生体分子同士を分離できる多孔質で高解像度なマイクロ流路を直接作製することができるのです。シバニア 教授は、「この新しいプロセスには大きな可能性があると考えています。オーダーメイド医療検診だけでなく、小型化したセンサーや検出器など、マイクロ流体技術の全く新しいプラットフォームになると考えています。」と述べています。マイクロ流体デバイスは、DNA やタンパク質の分析にすでに使用されており、より幅広い用途が期待されています。将来的には、小さなパッチを着用するだけで医師が患者の健康状態をモニタリングでき、危険な症状には即座に対応することを可能にするようなデバイスができるのではないかとされています。今回の論文の共著者である伊藤真陽特定助教は、「私たちの技術をついにバイオメディカルに応用することができたことを大変嬉しく思っています。今回の開発は最初の第一歩ですが、インスリンや SARS-COV2 殻タンパク質など、関連する生体分子が私たちの開発したマイクロ流路に適合したことは有望です。この技術の展開として診断装置への応用は将来性があると考えています。」と述べています。

Pureosity チームの今回の開発は、以前（2019 年）Nature 誌に同グループが発表したプリント技術、Organized Microfibrillation (OM) のプロセスに基づいて開発されました。

1. 背景

マイクロ流体デバイス^{*1}は、その名のとおりにマイクロメートルスケールの流路から構成されていて、創薬からヘルスケア、化学合成までの多彩な応用先が期待されています。マイクロ流体デバイスの開発は微細化や薄型化、柔軟化とともに進展してきました。特に、近年のフレキシブルエレクトロニクス^{*2}の進歩に合わせて、ウェアラブルデバイスにマイクロ流路を組み込む試みや、パッチ型の汗検査キットを皮膚に直接貼り付ける試みなどが提案されています。マイクロ流

路の製造手法としては、透明性と柔軟性、生体安全性に優れた PDMS 樹脂に溝を掘る加工をして、ガラスやプラスチックのカバーと貼り合わせる製造手法が広く普及しています。この貼り合わせによって PDMS 樹脂の溝に天井ができて、デバイス上に液体が漏れないチューブ状流路が形成されます。

ところが、PDMS 樹脂を貼り合わせるという工程上、その微細化・薄型化には限界がありました。樹脂が薄いフィルム状の場合、貼り合わせ工程でフィルムのシワや破れが生じやすくなります。また微細な流路ほど、薄い樹脂に発生する細かなシワや欠陥で破断・閉塞が起こり、デバイスとして機能しなくなってしまいます。

こうした樹脂の貼り合わせの欠点を回避するためには、一枚のフィルムに対して平行に貫通する穴を空ける必要があります。そのアイデアに適した素材と手法はこれまでに確立していませんでした。

2. 研究内容と成果

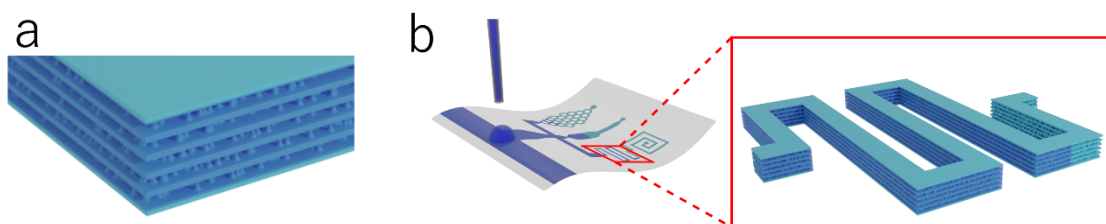


図 1 (a)OM 法でできる多層多孔構造のイメージ図. (b) OM 法で印刷したマイクロ流体デバイスのイメージ図

そこで、研究チームは、Organized Microfibrillation (制御されたマイクロ・フィブリル化:OM) という手法^{*3}に注目しました。OM 法を用いると、ポリマーに多孔構造を作製（印刷）できます。OM 法は、10cm 以上の長距離にわたって貫通する点、多層構造であるという点、多数の柱状構造（フィブリル）が層間を支える点で特徴的な穴を、フィルム「内部」に直接開けることができます（図 1a）。このポリマーのフィルムに 2 次元の経路を印刷すれば、フィルムに対して水平な流路として活用できます（図 1b）。OM 法による流路作製の特徴は、フィルム内部に埋め込まれた流路を直接作る点にあります。すなわち、従来の樹脂貼り合わせによるマイクロ流路作製手法が、樹脂に溝を掘る→貼り合わせするという 2 ステップであるのに比べて、OM 法による流路作製は穴を印刷するという 1 ステップと簡略化できます。

本手法は貼り合わせ工程の省略によって、薄型化と微細化の進展に大きく道をひらきました。わずか 1 マイクロメートル ($1\mu\text{m}$; 1000 分の 1mm) の厚さのポリスチレンのフィルムに最小幅 $5\mu\text{m}$ の流路を印刷することに成功しました（図 2）。これは現在世界最小レベルで、最薄のマイクロ流路です。流路の壁面厚みは、わずか 100nm (1 万分の 1mm) 程度しかなく、この流路幅と壁

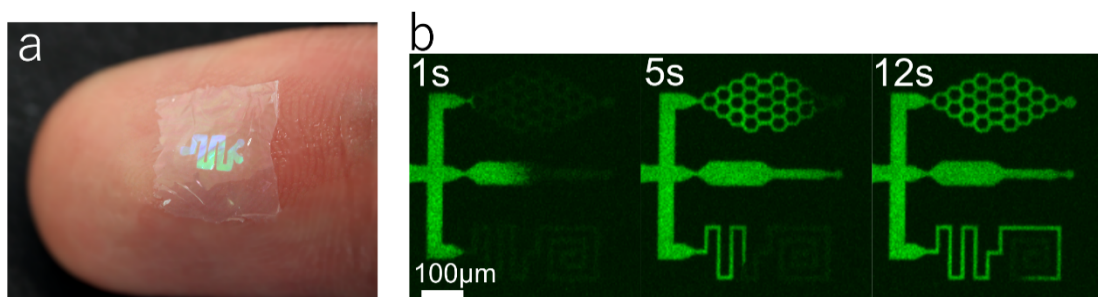


図 2 (a) 1 マイクロメートル ($1\mu\text{m}$; 1000 分の 1mm) の厚さのポリスチレンのフィルムに印刷されたマイクロ流体デバイス。構造色により色がついている。(b) マイクロ流体デバイス中を流れる溶媒。観察のために緑色の蛍光マーカーで着色している。最小流路幅は、 $5\mu\text{m}$ 面厚みは毛細血管よりも微細です。

本手法で作製したマイクロ流路内に注入された液体は毛管力(キャピラリー)^{*5}で流動をコントロールできます(図2b)。素材を溶解しない限り、どんな有機溶媒でも使用可能であることを確認しました。本手法は、様々なポリマー素材に適用可能で、これまでにポリスチレンやポリカーボネート、アクリル樹脂などに適用することに成功しています。これらポリマーは全て疎水性ですが、アクリルアミドを界面活性剤として添加すれば、流路内に水を流すこともできます。アクリルアミドは生体適合性が高いので、生体関連物質も問題なく流すことができます。

OM法は穴の高さを調整することができます。その特徴を利用して一枚のフィルムの流路中に高さの異なる領域を印刷できます。流路中に2種類の大きさの分子を導入すれば、狭い流路には小さい分子しか侵入できず、分子の大きさによる分離が可能になります。これまでに分子量(大きさ)の異なる糖類の分離や、生体分子の例としてインスリンと SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドタンパク質の混合した溶液を、流路内で分離することに成功しています(図3)。

3. 今後の展開

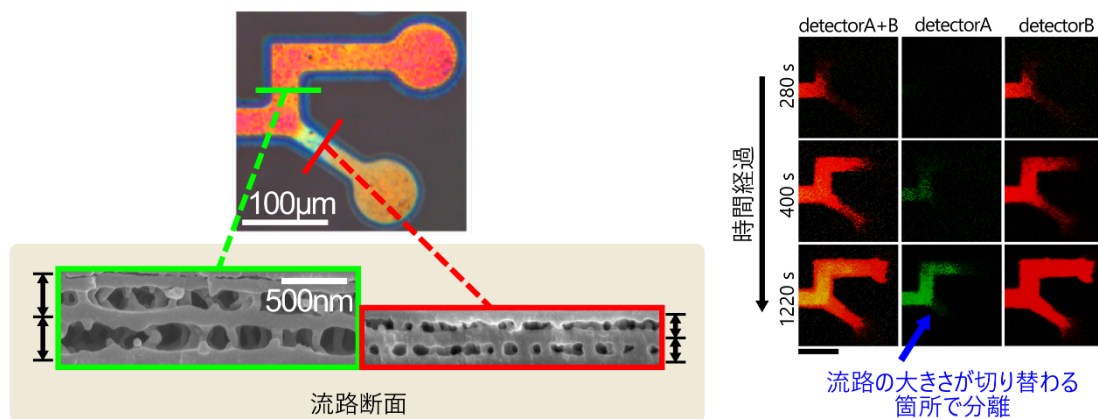


図3(左)2種類の高さで構成されたマイクロ流路の光学顕微鏡写真。断面は電子顕微鏡で観察した。光学顕微鏡写真で赤色の部分のほうが、黄色の部分よりも大きく穴があいている。(右) インスリン(赤)と SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドタンパク質(緑)を混合した水溶液を、2種類の高さのマイクロ流路に流したもの。detector(検出器)Aは SARS-CoV-2 タンパク質のみ、detector(検出器)Bはインスリンのみを検出する。

本研究では、これまでにない作製原理を用いたマイクロ流体デバイスを実現しました。従来の手法よりも簡易に、微細なマイクロ流路が作製できるので、新たなデバイス製造手段としての普及が期待できます。また、これまでより大幅に薄くなったフィルム型のマイクロ流体デバイスは、フレキシブルでウェアラブルなデバイスやパッチタイプの健康モニタリングシステムの実現に寄与することが予想されます。

4. 用語解説

*1 マイクロ流体デバイス

ナノリソグラフィなどの微細加工技術を使用して作製されるデバイス。ピコリットル(10億分の1ミリリットル)からマイクロリットル(1000分の1ミリリットル)の液体を、自在にコントロールして混合・分流することが可能である。微量の化学合成から、遺伝子解析などまで応用の範囲は幅広い。

*2 フレキシブルエレクトロニクス

柔軟で曲げることのできる電子回路のこと。巻き取り可能なディスプレイやウェアラブルコンピュータの実現などが期待されている。

*3 Organized Microfibrillation 法（制御されたマイクロ・フィブリル化;OM 法）

この手法は UV によって光架橋^{*4}可能な光反応性ポリマーのフィルムに、光の干渉を利用した多層多孔構造を印刷する新手法。光の干渉パターンがポリマーフィルムに転写されて、強架橋の層と弱架橋の層が交互に積層した状態になり、その後フィルムを現像溶媒で膨張させることで、弱架橋の層に穴を発生させる。この穴はフィルムに平行に周期的な積層配置をとり、その周期は可視光のスケールであるため、構造色を発する。OM 法は構造色印刷として期待されている

*4 光架橋

光に反応してポリマーの分子同士が橋渡しされて硬化すること。

*5 毛管力

毛細管現象を引き起こす力。液体と固体の表面エネルギーを最小にするように働く。単位長さあたりの毛管力を表面張力という。非極性溶媒の場合はファンデルワールス力が、水系溶媒の場合は水素結合が毛管力の起源である。

5. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 (課題番号 20H00390、課題番号 20K15342) 及び科学技術振興機構 (JST) 大学発新産業創出プログラム (START) (課題番号 JPMJST2015) の支援を受けて行われました。

6. 論文タイトル・著者

“Structural colour enhanced microfluidics”

(参考訳：構造色で強調されたマイクロ流体)

著者：Detao Qin, Andrew H. Gibbons, Masateru M. Ito, Sangamithirai Subramanian Parimalam, Handong Jiang, H. Enis Karahan, Behnam Ghalei, Daisuke Yamaguchi, Ganesh N. Pandian & Easan Sivaniah

Nature Communications | DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29956-4>